

KUZ0032US.NP

AF

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/34200 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K

[DE/DE]; Galenberger Weg 9, 56653 Wehr (DE).  
**THEOBALD, Frank** [DE/DE]; Eifelstrasse 65, 53498  
Bad Breisig (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12068

(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Bussardweg 10, 50389  
Wesseling (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
18. Oktober 2001 (18.10.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, KR, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,  
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE, TR).

(30) Angaben zur Priorität:  
100 53 375.2 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE

Veröffentlicht:  
— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweiibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DEGEN, Anja



(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS COMPRISING PHOTOSENSITIVE ACTIVE SUBSTANCES

(54) Bezeichnung: TRANSDERMAL THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT LICHTEMPFINDLICHEN WIRKSTOFFEN

WO 02/34200 A2

(57) Abstract: The invention relates to transdermal therapeutic systems (TTS) whose structure consists of a polymer matrix, which contains active substances, and of a backing layer. The inventive systems comprise a content of at least one photosensitive active substance and are characterized in that said TTS contain at least one colorless substance. The colorless substance absorbs light in the UV region, does not have any inherent pharmacological action, is dispersed or dissolved in the polymer matrix of the TTS, and/or is homogeneously distributed in the backing layer of the TTS.

(57) Zusammenfassung: Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, sind dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.

Transdermale therapeutische Systeme mit lichtempfindlichen Wirkstoffen.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft transdermale therapeutische Systeme (TTS), die lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten. Insbesondere betrifft die Erfindung TTS, die ein transparentes oder farblos-transparentes Aussehen haben.

10 Verschiedene pharmazeutisch wirksame Substanzen, z. B. Nicotin oder Nifedipin, weisen eine hohe Lichtempfindlichkeit auf. Bei Arzneimittelzubereitungen, die solche lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten, kann es unter Einwirkung des Tages- bzw. Sonnenlichts zu einer photochemischen Zersetzung des Wirkstoffs und infolgedessen zu einer signifikanten Verringerung des Wirkstoffgehalts kommen, wenn die Wirksubstanzen während der Lagerung der Zubereitungen bis zum Zeitpunkt der Applikation, oder während der Applikationsdauer, nicht vor Lichtzutritt geschützt werden.

20 Bei den klassischen Applikationsformen, wie z. B. oralen, parenteralen oder konjunktival zu applizierenden Darreichungsformen, wird eine ausreichende Stabilität gegen Lichteinwirkung meist bereits dadurch erhalten, daß eine geeignete Primär- oder Sekundärverpackung gewählt wird, die den Zutritt von Tageslicht zum Wirkstoff verhindert. Da zwischen der Entnahme der Zubereitung aus der Verpackung und ihrer Verabreichung in der Regel nur ein kurzer Zeitraum liegt, ist eine Zersetzung des Wirkstoffs infolge von Lichteinwirkung bei diesen Arzneiformen weitgehend ausgeschlossen. Falls eine längere Applikationsdauer erforderlich ist, wie z. B. bei der Anwendung von Infusionslösungen, so erfolgt die Applikation meist stationär, wobei eingefärbte oder sekundärverpackte Infusionsflaschen verwendet

25

30

werden können, um die lichtempfindlichen Wirkstoffe vor Zersetzung zu schützen.

Die genannten Maßnahmen sind in der Regel ausreichend, um die Stabilität des zu applizierenden Wirkstoffs während der 5 Lagerung bzw. während der Applikationsdauer zu gewährleisten.

Von diesen klassischen Applikationsformen unterscheiden sich allerdings die transdermalen therapeutischen Systeme 10 (TTS). Diese stellen mit Wirkstoff beladene Systeme dar, wobei die Wirkstoffe in selbstklebenden oder nichtselbstklebenden Polymeren unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung enthalten sind. Die enthaltenen Wirkstoffe werden kontinuierlich über einen längeren Zeitraum an die Haut des 15 Patienten abgegeben, d. h. ein TTS wird auf die Haut appliziert und verbleibt dort für einen längeren Zeitraum, beispielsweise einige Stunden bis mehrere Tage.

Infolgedessen ist der Wirkstoff bei den genannten Applikationsformen (TTS) auch während der Applikationsdauer, abhängig vom jeweiligen Applikationsort, mehr oder weniger stark dem Tageslicht ausgesetzt und kann während seiner Applikationsdauer einen signifikanten, nicht vernachlässigbaren Wirkstoffverlust erfahren. Dies kann im Extremfall, 25 beispielsweise bei besonders lichtempfindlichen Wirksubstanzen, zum Unterschreiten der therapeutisch notwendigen Wirkstoffzufuhr führen und damit den Therapieerfolg gefährden.

Bei auf dem Markt befindlichen TTS, die lichtempfindliche Wirkstoffe enthalten, wird das Problem in der Regel dadurch 30 gelöst, daß eine aluminisierte oder lackierte Abdeckfolie verwendet wird. Diese bildet die Rückschicht des Systems und bedeckt die wirkstoffhaltige Matrix nach außen hin, so 35 daß der Zutritt des Tageslichts zur wirkstoffhaltigen Ma-

trix minimiert wird und dadurch der Wirkstoff vor der Zersetzung durch Sonnenlicht geschützt wird.

5 Beispielsweise wird in DE-A1-199 12 623 vorgeschlagen, zur Verbesserung der Stabilität lichtempfindlicher TTS diese mit eingefärbten Kunststofffolien als Abdeckfolien auszustatten.

10 Diese Methode des Lichtschutzes unter Verwendung aluminisierte, lackierte oder eingefärbter Abdeckfolien kann jedoch in einigen Fällen unerwünscht sein oder zu Problemen oder Nachteilen führen.

15 Die Einfärbung oder Aluminisierung von hochflexiblen Kunststofffolien ist in der Regel schwierig und bietet keinen zuverlässigen Lichtschutz, da infolge von Dehnung der Folie Risse in der Farbschicht oder in der Aluminiumbedampfungs- schicht entstehen können, die partiell den Eintritt von Licht in die wirkstoffhaltige Polymermatrix ermöglichen und damit zum Abbau des Wirkstoffs in der Matrix führen können.

20 Als Alternative zu eingefärbten oder aluminiumbeschichteten Abdeckfolien bieten sich flexible, eingefärbte Gewebe an, die zuweilen hochelastisch sein können. Sie weisen jedoch den Nachteil auf, daß sie für eine mehrtägige Anwendung in der Regel nicht geeignet sind, weil sie den dabei auftretenden Umwelteinflüssen, insbesondere beim Duschen, Schwitzen, Saunabesuch etc., nicht standzuhalten vermögen.

25 Aluminisierte, lackierte oder eingefärbte Abdeckfolien haben zudem den Nachteil, daß sie optisch sehr auffallend sind und zu einer Stigmatisierung des Patienten führen können. Der Patient kann beim Tragen von TTS mit solchen Ab- deckfolien als "kranke" Person erkennbar werden, was zu sozialen Ausgrenzungen und auf Seite des Patienten zu einer 30 mangelnden Compliance oder Akzeptanz führen kann.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es deshalb, trans-  
dermal applizierbare Arzneistoffzubereitungen mit einem Ge-  
halt an lichtempfindlichen Wirkstoffen bereitzustellen, bei  
welchen die Stabilität gegenüber Lichteinflüssen erhöht  
ist, ohne daß die vorstehend genannten Nachteile auftreten.

10 Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß bei  
transdermalen therapeutischen Systemen (TTS), deren Aufbau  
eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht  
umfaßt, und welche einen Gehalt an mindestens einem licht-  
empfindlichen Wirkstoff aufweisen, mindestens eine im UV-  
Bereich absorbierende, farblose Substanz in der wirkstoff-  
haltigen Matrix homogen verteilt wird, z. B. in gelöster  
15 oder dispergierter Form, und/oder daß eine derartige Sub-  
stanz in dessen Rückschicht (Abdeckfolie) homogen verteilt  
ist. Die im UV-Bereich absorbierende Substanz hat keine ei-  
gene pharmakologische Wirkung, d. h. sie ist selbst nicht  
therapeutisch wirksam.

20 25 Lichtempfindliche Wirkstoffe sind beispielsweise Nicotin,  
oder Wirkstoffe aus der Gruppe der Dihydropyridinderivate,  
z. B. Nifedipin oder Lacidipin, oder Gestagene, Vitamin B  
12 und Antibiotika, sowie Salze solcher lichtempfindlicher  
Stoffe.

30 Durch die Anwesenheit einer UV-absorbierenden, farblosen  
Substanz wird es ermöglicht, TTS herzustellen, die eine  
transparente Rückschicht und/oder eine transparente Wirk-  
stoffmatrix aufweisen, und bei denen dennoch der Schutz der  
lichtempfindlichen Wirkstoffe vor lichtbedingter Zersetzung  
gewährleistet ist. Besonders vorteilhaft ist, daß auf diese  
Weise TTS hergestellt werden können, die vollkommen trans-  
parent sind und deshalb während des Tragens auf der Haut  
35 wenig auffallen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn

das TTS gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform transparent und farblos ausgestaltet ist, wenn also sowohl die Rückschicht (Abdeckfolie) als auch die Polymermatrix, und gegebenenfalls weitere Schichten, transparent und farblos sind.

Als Materialien für die Abdeckfolie der erfindungsgemäßen TTS werden vorzugsweise transparente Folien aus Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Ethylen-Vinyl-Acetat, Polyethylenterephthalat (PET) oder Mischungen solcher Polymere verwendet.

Die wirkstoffhaltige Polymermatrix der erfindungsgemäßen TTS kann ein- oder mehrschichtig sein; vorzugsweise hat sie haftklebende Eigenschaften. Sie ist mit der Rückschicht (Abdeckfolie) fest verbunden bzw. bildet mit dieser ein Laminate. Die hautseitige, haftklebende Oberfläche der Polymermatrix wird üblicherweise von einer abziehbaren Schutzschicht oder Schutzfolie bedeckt, die vor der Applikation entfernt wird. Auch diese Schutzfolie kann lichtundurchlässig ausgestaltet sein.

Als Grundmaterialien für die Polymermatrix der erfindungsgemäßen TTS werden bevorzugt Polyacrylate, Polyisobutylen, Polydimethylsiloxane, Styrol-Isopren-Block-Copolymere oder Isoprenpolymere mit oder ohne synthetischen oder partial-synthetischen Polymeren verwendet.

In jedem Fall wird durch die Anwesenheit einer im UV-Bereich absorbierenden Substanz, auch UV-Absorber oder UV-Blocker genannt, bewirkt, daß der lichtempfindliche Wirkstoff vor photochemischer Zersetzung geschützt wird. Unter UV-Bereich wird der Bereich des elektromagnetischen Spektrums verstanden, der zwischen 100 nm und 400 nm liegt. Für den vorgesehenen Zweck ist es in den meisten Fällen ausreichend, wenn die UV-absorbierende(n) Substanz(en) im

Bereich von 250 nm bis 400 nm absorbieren. Bevorzugt werden solche UV-absorbierende Substanzen verwendet, die im UV-A-Bereich und/oder im UV-B-Bereich absorbieren (sogenannte UV-A-Absorber oder UV-B-Absorber).

5

Hinsichtlich der Auswahl des UV-Absorbers wird bevorzugt, daß dessen Absorptionsmaximum innerhalb desjenigen Wellenlängenbereichs liegt, durch welchen die Zersetzung des verwendeten Wirkstoffs verursacht wird.

10

Um einen Schutz vor photochemischer Zersetzung über einen breiteren UV-Spektralbereich zu erreichen, ist es vorteilhaft, wenn die erfindungsgemäßen TTS eine Kombination von mindestens zwei im UV-Bereich absorbierenden Substanzen enthalten, die unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen.

15

Grundsätzlich werden bevorzugt solche UV-Absorber eingesetzt, deren Unbedenklichkeit bei der Verwendung in Kosmetikprodukten bereits nachgewiesen wurde, oder deren Anwendung auf der Haut toxikologisch unbedenklich ist.

20

Der gesamte Mengenanteil des/der zugesetzten UV-Absorber liegt vorzugsweise im Bereich von 1-20 Gew.-%, besonders bevorzugt im Bereich von 5-10 Gew.-%, jeweils bezogen auf ein TTS.

25

Die im UV-Bereich absorbierende(n) Substanz(en) wird/werden bevorzugt aus Gruppe ausgewählt, die p-Aminobenzoësäure und Aminobenzoësäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylamino-benzoësäure-2-ethyl-hexylester, 4-bis(polyethoxyl)amino-benzoësäure-polyethoxyethylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, sowie 3-Benzyliden-bornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise 3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzyl-

30

35

idenbornan-2-on, 3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-salicylat, sowie 2,4,6-Triani-5-lin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin (=TEA)-Salze, 2-Cyan-3,3-diphenyl-acrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophenon-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfaßt.

Die Erfindung und ihre vorteilhaften Eigenschaften werden anhand des folgenden Beispiels näher erläutert.

15

Beispiel:

Es wurden zwei Formulierungen (A, B) eines lichtempfindlichen Wirkstoffs aus der Gruppe der Gestagene hergestellt, 20 die sich in ihrer Zusammensetzung dadurch unterscheiden, daß die eine Formulierung (B) 10 Gew.-% eines UV-Absorbers enthielt, während die andere Formulierung (A) bei ansonsten gleicher Zusammensetzung keinen UV-Absorber enthielt. Beide haftklebenden wirkstoffhaltigen Laminate wurden mit einer 25 transparenten Abdeckfolie aus PET ausgestattet, wodurch ein "TTS" erhalten wurde.

Die Zusammensetzung der Formulierung (B) ist wie folgt:  
(alle Angaben in Gew.-%)

30

2,0 % Gestagen  
87,6 % Acrylatpolymer  
0,4 % Vernetzer  
10,0 % Eusolex® 6300

35

Eusolex® 6300 (Fa. Merck, Darmstadt) ist ein öllöslicher UV-B-Absorber (3-(4-Methylenbenzyliden)-campher).

Zur Prüfung der Lichtschutzwirkung wurden beide mit PET-  
5 Folie bedeckten TTS-Formulierungen mit Xenon-Licht gemäß der ICH-Guideline "Note for guidance on the photostability testing of new active substances and medicinal products" (CPMP/ICH/279/95) bestrahlt. Die Bestrahlungszeit betrug 7 h, als Bestrahlungsquelle wurde eine Xenon-Lampe verwendet.

10 Die verwendete Lichtquelle produziert konstruktionsbedingt eine Lichtabgabe vergleichbar mit dem D65/ID65-Emissionsstandard.

Anschließend wurde der Wirkstoffgehalt in den TTS bestimmt. Die Ergebnisse sind in FIG. 1 graphisch dargestellt.

15 Es zeigte sich, daß bei der TTS-Formulierung (B), welche UV-Absorber enthielt, ca. 95 % des eingesetzten lichtempfindlichen Wirkstoffs wiedergefunden werden konnte, während bei der TTS-Formulierung (A), die keinen UV-Absorber enthielt, nach der Bestrahlung lediglich 46 % der ursprünglich vorhandenen Wirkstoffmenge nachgewiesen werden konnten.

20 Dies zeigt, daß der erfindungsgemäß vorgeschlagene Zusatz von UV-Absorbern die photochemische Zersetzung von Wirkstoffen verhindert und es somit ermöglicht, TTS mit einem 25 Gehalt an lichtempfindlichen Wirkstoffen als transparente TTS herzustellen und damit deren Akzeptanz oder Compliance zu verbessern.

### Ansprüche

1. Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rück-  
schicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem licht-  
empfindlichen Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die  
genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende,  
farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologi-  
sche Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS  
dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rück-  
schicht des TTS homogen verteilt ist.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie  
mit einer transparenten Rückschicht ausgestattet sind, wo-  
bei als Rückschicht vorzugsweise eine transparente Folie  
aus Polyester, Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan,  
Ethylen-Vinyl-Acetat oder Mischungen solcher Polymere ver-  
wendet wird.
- 20 3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
die Rückschicht farblos transparent ist.
4. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß das wirkstoffhaltige Reservoir transparent,  
bevorzugt farblos transparent ist.
- 25 5. TTS nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekenn-  
zeichnet, daß es insgesamt transparent ist, bevorzugt  
transparent und farblos.
- 30 6. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprü-  
che, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix im we-  
sentlichen aus Polymeren hergestellt ist, die aus der Poly-  
acrylate, Polyisobutylene, Polydimethylsiloxane, Styrol-

Isopren-Block-Copolymere, Isoprenpolymere mit oder ohne synthetischen oder partialsynthetischen Polymeren umfassenden Gruppe ausgewählt sind.

5 7. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie die UV-absorbierende Substanz(en) in einem Anteil von 1-20 Gew.-% enthalten, vorzugsweise von 5-10 Gew.-%.

10 8. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die im UV-Bereich absorbierende Substanz(en) im UV-A und/oder UV-B-Bereich absorbiert bzw. absorbieren, vorzugsweise im Wellenlängenbereich von 250-400 nm.

15 9. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die im UV-Bereich absorbierende(n) Substanz(en) aus Gruppe ausgewählt ist/sind, die p-Aminobenzoësäure und Aminobenzoësäurederivate, vorzugsweise 4-Dimethylaminobenzoësäure-2-ethyl-hexylester, 4-bis(polyethoxy1)aminobenzoësäure-polyethoxyethylester, sowie Zimtsäure und ihre Derivate, vorzugsweise 4-Methoxy-zimtsäureisoamylester, 4-Methoxyzimtsäure-2-ethylhexylester, sowie 3-Benzylidenbornan-2-on und Benzylidenbornan-2-on-Derivate, vorzugsweise 3-(4')Methylbenzyliden-bornan-2-on, 3-(4-Sulfo)benzylidenbornan-2-on, 3-(4'-Trimethylammonium)benzylidenbornan-2-on-Methylsulfat, sowie Salicylsäurederivate, vorzugsweise 4-Isopropylbenzylsalicylat, Salicylsäure-2-ethylhexylester, 3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat, sowie 2,4,6-Trianilin-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxy)-1,3,5-triazin, 3-Imidazol-4-yl-acrylsäure und ihre Ester, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und ihre K-, Na- und Triethanolamin(=TEA)-Salze, 2-Cyan-3,3-diphenylacrylsäure, Terephthaloyliden-dicampher-sulfonsäure, Butylmethoxy-dibenzoyl-methan, sowie Benzophenone oder Benzophe-

non-Derivate, vorzugsweise Benzophenon-3, Benzophenon-4, umfaßt.

10. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Absorptionsmaximum der im UV-Bereich absorbierenden Substanz innerhalb desjenigen Wellenlängenbereichs liegt, durch welchen die Zersetzung des verwendeten Wirkstoffs verursacht wird.

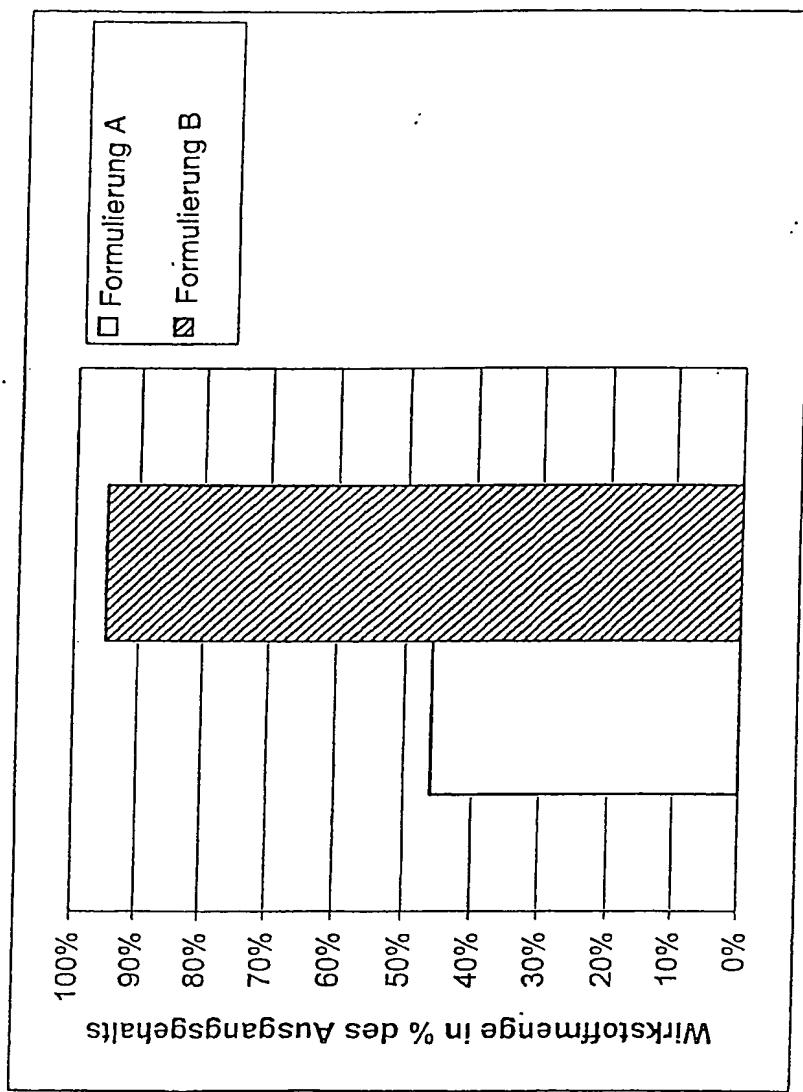
10 11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Kombination von mindestens zwei im UV-Bereich absorbierenden Substanzen enthalten, die unterschiedliche Absorptionsmaxima aufweisen.

15

20

1 / 1

FIG. 1



**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
2. Mai 2002 (02.05.2002)**

**PCT**

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/034200 A3**

**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>:** **A61K 9/70**      **THEOBALD, Frank** [DE/DE]; Eifelstrasse 65, 53498 Bad Breisig (DE).

**(21) Internationales Aktenzeichen:** PCT/EP01/12068      **(74) Anwalt:** **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).

**(22) Internationales Anmeldedatum:** 18. Oktober 2001 (18.10.2001)      **(81) Bestimmungsstaaten (national):** JP, KR, US.

**(25) Einreichungssprache:** Deutsch      **(84) Bestimmungsstaaten (regional):** europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

**(26) Veröffentlichungssprache:** Deutsch

**(30) Angaben zur Priorität:** 100 53 375.2 27. Oktober 2000 (27.10.2000) DE      **Veröffentlicht:**  
— mit internationalem Recherchenbericht

**(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US):** **LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG** [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).

**(72) Erfinder; und**  
**(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):** **DEGEN, Anja** [DE/DE]; Galenberger Weg 9, 56653 Wehr (DE).

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:** 30. Januar 2003

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

**(54) Title:** TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS COMPRISING PHOTOSENSITIVE ACTIVE SUBSTANCES

**WO 02/034200 A3 (54) Bezeichnung:** TRANSDERMAL THERAPEUTISCHE SYSTEME MIT LICHTEMPFINDLICHEN WIRKSTOFFEN

**(57) Abstract:** The invention relates to transdermal therapeutic systems (TTS) whose structure consists of a polymer matrix, which contains active substances, and of a backing layer. The inventive systems comprise a content of at least one photosensitive active substance and are characterized in that said TTS contain at least one colorless substance. The colorless substance absorbs light in the UV region, does not have any inherent pharmacological action, is dispersed or dissolved in the polymer matrix of the TTS, and/or is homogeneously distributed in the backing layer of the TTS.

**(57) Zusammenfassung:** Transdermale therapeutische Systeme (TTS), deren Aufbau eine wirkstoffhaltige Polymermatrix und eine Rückschicht umfaßt, mit einem Gehalt an mindestens einem lichtempfindlichen Wirkstoff, sind dadurch gekennzeichnet, daß die genannten TTS mindestens eine im UV-Bereich absorbierende, farblose Substanz enthalten, die keine eigene pharmakologische Wirkung aufweist, und die in der Polymermatrix des TTS dispergiert oder gelöst ist und, und/oder die in der Rückschicht des TTS homogen verteilt ist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/12068

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 199 12 623 A (LTS) 28 September 2000 (2000-09-28) cited in the application claims ---	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199540 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1995-307213 XP002212205 & JP 07 204251 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 8 August 1995 (1995-08-08) abstract ---	1-11
A	WO 91 09731 A (ALZA) 11 July 1991 (1991-07-11) claims ---	1-11

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the International search report
5 September 2002	18/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Scarpioni, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No  
PCT/EP 01/12068

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 197 53 983 A (BEIERSDORF) 10 June 1999 (1999-06-10) claims page 6, line 2 - line 31 ----	1-11
A, P	EP 1 129 696 A (BEIERSDORF) 5 September 2001 (2001-09-05) claims examples ----	1-11
A, P	WO 01 66077 A (BASF) 13 September 2001 (2001-09-13) claims table 1 -----	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12068

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 19912623	A	28-09-2000	DE 19912623 A1 AU 3809100 A CN 1343117 T WO 0056289 A1 EP 1162957 A1 TR 200102604 T2	28-09-2000 09-10-2000 03-04-2002 28-09-2000 19-12-2001 21-01-2002
JP 7204251	A	08-08-1995	NONE	
WO 9109731	A	11-07-1991	US 5077104 A AT 166029 T AU 639073 B2 AU 7167491 A CA 2032446 A1 DE 69032313 D1 DE 69032313 T2 DK 506860 T3 EP 0506860 A1 ES 2114885 T3 FI 922811 A IE 904541 A1 KR 153745 B1 NZ 236487 A PT 96221 A , B WO 9109731 A1 US 5256956 A US 5268209 A ZA 9010132 A	31-12-1991 15-05-1998 15-07-1993 24-07-1991 22-06-1991 18-06-1998 03-09-1998 08-03-1999 07-10-1992 16-06-1998 17-06-1992 03-07-1991 16-11-1998 23-12-1992 30-09-1991 11-07-1991 26-10-1993 07-12-1993 30-10-1991
DE 19753983	A	10-06-1999	DE 19753983 A1	10-06-1999
EP 1129696	A	05-09-2001	DE 10008895 A1 EP 1129696 A2 US 2001022966 A1	30-08-2001 05-09-2001 20-09-2001
WO 0166077	A	13-09-2001	DE 10010814 A1 AU 4419301 A WO 0166077 A1	13-09-2001 17-09-2001 13-09-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/12068

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole )  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	DE 199 12 623 A (LTS) 28. September 2000 (2000-09-28) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199540 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1995-307213 XP002212205 & JP 07 204251 A (DAIICHI PHARM CO LTD), 8. August 1995 (1995-08-08) Zusammenfassung ---	1-11
A	WO 91 09731 A (ALZA) 11. Juli 1991 (1991-07-11) Ansprüche ---	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
5. September 2002	18/09/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scarpone, U

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inl	ionales Aktenzeichen
PCT/EP 01/12068	

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 197 53 983 A (BEIERSDORF) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Ansprüche Seite 6, Zeile 2 - Zeile 31 ----	1-11
A, P	EP 1 129 696 A (BEIERSDORF) 5. September 2001 (2001-09-05) Ansprüche Beispiele ----	1-11
A, P	WO 01 66077 A (BASF) 13. September 2001 (2001-09-13) Ansprüche Tabelle 1 -----	1-11

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In das Aktenzeichen  
PCT/EP 01/12068

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19912623	A	28-09-2000	DE	19912623 A1		28-09-2000
			AU	3809100 A		09-10-2000
			CN	1343117 T		03-04-2002
			WO	0056289 A1		28-09-2000
			EP	1162957 A1		19-12-2001
			TR	200102604 T2		21-01-2002
JP 7204251	A	08-08-1995		KEINE		
WO 9109731	A	11-07-1991	US	5077104 A		31-12-1991
			AT	166029 T		15-05-1998
			AU	639073 B2		15-07-1993
			AU	7167491 A		24-07-1991
			CA	2032446 A1		22-06-1991
			DE	69032313 D1		18-06-1998
			DE	69032313 T2		03-09-1998
			DK	506860 T3		08-03-1999
			EP	0506860 A1		07-10-1992
			ES	2114885 T3		16-06-1998
			FI	922811 A		17-06-1992
			IE	904541 A1		03-07-1991
			KR	153745 B1		16-11-1998
			NZ	236487 A		23-12-1992
			PT	96221 A ,B		30-09-1991
			WO	9109731 A1		11-07-1991
			US	5256956 A		26-10-1993
			US	5268209 A		07-12-1993
			ZA	9010132 A		30-10-1991
DE 19753983	A	10-06-1999	DE	19753983 A1		10-06-1999
EP 1129696	A	05-09-2001	DE	10008895 A1		30-08-2001
			EP	1129696 A2		05-09-2001
			US	2001022966 A1		20-09-2001
WO 0166077	A	13-09-2001	DE	10010814 A1		13-09-2001
			AU	4419301 A		17-09-2001
			WO	0166077 A1		13-09-2001